

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 73

Traitement de la maladie de Vaquez
par le
chlorhydrate de phénylhydrazine

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 20 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Alfred DUROUX

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé d'hygiène et de Microbiologie

Né le 31 Juillet 1905 à AURILLAC (CANTAL)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930

TRAITEMENT de la MALADIE de VAQUEZ
par le CHLORHYDRATE de PHÉNYLHYDRAZINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 73

Traitement de la maladie de Vaquez

par le

chlorhydrate de phénylhydrazine

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 20 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Alfred DUROUX

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé d'hygiène et de Microbiologie

Né le 31 Juillet 1905 à AURILLAC (CANTAL)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOURT	GATE	GUILEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. SAVY, président ; CORDIER, assesseur ;
CHALIER J. et BERNHEIM, agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON PÈRE. A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY
Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin des Hôpitaux

En hommage de profonde reconnaissance pour l'enseignement clinique qu'il nous a prodigué, avec tant de bienveillance, de compétence et de clarté pendant nos cinq années d'étude.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAILLARD

Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu nous inspirer le
sujet de notre thèse et nous aider
dans notre travail. Nous lui en gar-
dons une gratitude et une reconnais-
sance infinie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAROYENNE

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine

Chirurgien des Hôpitaux

Nous gardons de notre séjour dans
son service de chirurgie de l'Hôtel-
Dieu, un souvenir ému et reconnais-
sant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PEHU

Médecin des Hôpitaux

Hommage de profonde reconnais-
sance.

A MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES

A MES CHEFS

TRAITEMENT de la MALADIE de VAQUEZ
par le CHLORHYDRATE de PHÉNYLHYDRAZINE

Introduction

Nous avons entrepris cette étude du traitement de la maladie de Vaquez par le chlorhydrate de phénylhydrazine sur les conseils de M. le Docteur PAILLARD. Ce dernier a bien voulu nous confier la remarquable observation d'un malade typique atteint d'érythémie, sur lequel notre maître, M. le Professeur SAVY, avait essayé ce nouveau médicament, qui vient de connaître un nouvel essor, à la suite de la récente communication de MM. VAQUEZ et MOUQUIN à l'Académie de Médecine. Il semble bien être, en effet, le médicament de choix de la polyglobulie.

Mais avant d'entrer dans le sujet de notre travail, nous n'avons pas cru inutile de jeter un coup d'œil sur la maladie de Vaquez en général, sur son évolution et sur son anatomie pathologique. C'est une question qui est bien connue et nous nous sommes permis de mentionner simplement ses principaux traits.

Dans un premier chapitre, nous avons essayé de résumer les principaux caractères de la maladie, nous appuyant surtout sur le travail fort important que

consacra à ce sujet M. R. LUTENBACHER, dans sa thèse inaugurale.

Dans un deuxième chapitre, nous avons passé rapidement en revue les principaux traitements employés jusqu'à ces derniers jours, en essayant de montrer leurs dangers et, bien souvent, leur inefficacité, réservant la plus large part à la radiothérapie, qui avait donné les meilleurs résultats.

Puis, en troisième lieu, nous nous sommes occupés d'étudier le chlorhydrate de phénylhydrazine dans ses propriétés physiques et chimiques et surtout dans ses propriétés physiologiques, grâce auxquelles on a pu poser un mode de traitement précis, qui a donné d'excellents résultats.

Enfin, nous avons ajouté à l'observation inédite de M. le Professeur SAVY, quelques-uns des cas les plus récents et les plus typiques de polyglobulie traités par ce nouveau produit, qui semble, à l'heure actuelle, prendre le pas sur la radiothérapie et devenir notre meilleure arme contre l'érythrémie.

CHAPITRE PREMIER

La maladie de Vaquez

Le syndrome de Vaquez, ou polyglobulie essentielle, est une maladie du système sanguin sous la dépendance d'une prolifération primitive et chronique de la moelle osseuse, dont les causes demeurent mystérieuses.

Cette affection a été désignée sous des termes différents : « polyglobulie splénomégaly », « polyglobulie myélopathique », « polyglobulie avec cyanose chronique », « polyglobulie cryptogénétique », « maladie de Vaquez-Osler ».

Ce syndrome se caractérise essentiellement par une polyglobulie plus ou moins intense, sept à huit millions en moyenne, s'accompagnant de pléthore des viscères et distension des veines superficielles ; une cyanose donnant une rougeur spéciale de la peau et des muqueuses ; une splénomégaly toujours perceptible, parfois considérable, et enfin des douleurs variables quant à leur localisation et à leur intensité.

Ces termes essentiels s'accompagnent de manifestations sanguines, produisant une véritable maladie du sang et des organes hématopoïétiques.

Historique

La première observation de cette maladie fut apportée par VAQUEZ, en 1892. Elle concernait un homme de quarante ans, exempt de lésion cardiaque, et présentant une coloration rouge violacée des téguments, de la polyglobulie avec augmentation du taux de l'hémoglobine, de la splénomégalie et de l'hépatomégalie.

Le syndrome ainsi défini, et qui, pour la première fois, était distingué des autres formes de cyanose, parut d'une extrême rareté jusqu'en 1903-1904.

Alors furent publiés deux mémoires importants d'OSLER et de TÜRK, qui, tout en rapportant onze observations nouvelles, durèrent reconnaître la priorité des travaux français; aussi les auteurs étrangers donnèrent-ils en témoignage le nom de maladie de Vaquez au syndrome décrit par celui-ci. Seuls, les auteurs anglais et américains associent le nom d'Osler à celui de Vaquez.

Un exposé historique rapide nous permettra de voir tout l'intérêt que souleva la publication de cette première observation. Les travaux ultérieurs publiés en France comme à l'étranger vinrent confirmer et ajouter de nouvelles données à l'observation primitive de M. VAQUEZ.

Parmi ces travaux, qu'il nous soit permis de citer ceux de MONTARD-MARTIN, LAFAS (1901) ; OSLER et TÜRK (1904) ; PARKES, WEBER et WATMAN (1905) ; AMBARD et FIESSINGER, BLUMENTAHL (1907) ; COURMONT et FAVRE (1911).

En 1911 et 1912, MM. CASTAIGNE-HEITZ et Jacques CARLES signalent une particularité et font observer la fréquence de l'albumine dans les urines chez tous les malades atteints d'érythrémie avec coexistence ou non de néphrite chronique.

M. R. LUTENBACHER consacre à ce sujet, en 1912, un travail fort important, sa thèse inaugurale. Cet ouvrage très complet nous fait connaître toutes les modalités que peut emprunter le syndrome.

Après 1912, de multiples observations sont publiées : en France, par MM. CHAUFFARD et TROISIER, LUTENBACHER et Charles ROUX, Léon BERNARD, Robert DEBRÉ et PORAK, ROURIER, Jacques CARLES, YACOËL, VAQUEZ, TAMALET, GALLAVARDIN et BERTOYE ; en Allemagne par MM. BOTTNER et TASCHENBERG, et en Angleterre par M. PARKES-WEBER.

Symptomatologie

L'érythrémie est une maladie de l'âge adulte qui, après un début insidieux et une évolution généralement progressive, se termine par la mort en quelques années.

Nous décrirons un cas typique à la période d'état. Au point de vue clinique, la maladie de Vaquez se

révèle par un ensemble de signes commandés par la polyglobulie et la pléthore.

Quatre signes paraissent constants et pourraient être pris pour les « quatre points cardinaux » du syndrome :

- 1° La cyanose ;
- 2° La polyglobulie ;
- 3° Les douleurs ;
- 4° La splénomégalie.

1. — LA CYANOSE. — Elle est habituellement le phénomène le plus apparent, elle donne aux téguments, lorsqu'elle est nette, un aspect assez différent de la cyanose ordinaire : la peau est d'un rouge pourpre vineux ; le faciès, haut en couleur, couleur cerise, d'apparence enluminée, floride, contraste avec la maigreur des sujets.

Cette érythrose, due à la dilatation des petits vaisseaux vus par transparence, est irrégulièrement répartie sur les téguments ; elle prédomine cependant à la face et aux extrémités des membres :

Au niveau des muqueuses, de la bouche, du pharynx, des lèvres, de la langue, des paupières, cette teinte, anormalement rouge, attire l'attention. Les conjonctives sont injectées et provoquent de la photophobie et du larmolement. Les veines sous-cutanées sont distendues et présentent une teinte très foncée.

M. LUTENBACHER attire l'attention sur la dilatation des veines du fond de l'œil ; cette dilatation précoce décelée par l'examen ophtalmoscopique aiderait grandement au diagnostic ; d'ailleurs, souvent les malades se plaignent de troubles visuels.

II. — LA POLYGLOBULIE. — C'est une « polyglobulie homogène et totale du sang ». Le nombre des globules rouges est augmenté ; il oscille dans les cas moyens entre sept et huit millions, mais il peut atteindre un taux beaucoup plus élevé ; certaines observations citent des chiffres énormes tels que treize et quatorze millions. Ces chiffres varient dans une faible mesure, il est vrai, suivant le territoire de prélèvement du sang.

Malgré cette augmentation de nombre, les hématies conservent leur diamètre normal ; c'est une polyglobulie et non une hyperglobulie. La richesse en hémoglobine est augmentée et se trouve être en rapport direct avec la polyglobulie ; elle peut atteindre 200 à 240 % ; elle conserve néanmoins toutes ses propriétés.

L'examen des globules blancs permet de constater une augmentation importante de ces éléments, 13 à 14.000 le plus souvent.

Les polynucléaires sont toujours augmentés : 60 % ; les neutrophyles atteignent 75 à 80 % et les éosinophiles de 3 à 9 %.

Il y a également des myélocytes et des hématies nucléées de 1 à 4 %. MM. VAQUEZ et LAUBRY attachent une très grande importance à la constatation de ces éléments dans le sang ; leur présence signale la réaction médullaire aboutissant à l'érythrémie. Les plaquettes sanguines sont tantôt augmentées, tantôt diminuées. La densité du sang se trouve, du fait même de la polyglobulie, augmentée (1.072 à 1.083), il en est de même de la viscosité.

III. — LES DOULEURS. — Ces douleurs, bien étudiées par MM. VAQUEZ et LAUBRY, se rapprochent beaucoup de l'érythromélagie, maladie décrite par WEIR-MITCHELL; elles doivent être considérées non comme un phénomène surajouté, mais comme une conséquence immédiate de l'érythémie.

Les douleurs de l'érythémie éloignent parfois avec une violence et une intensité remarquables : comme l'a dit LUTENBACHER, « elles s'installent brusquement et disparaissent de même ».

Dans les formes localisées, leur siège de prédilection est aux extrémités des membres. Elles ont parfois le caractère de douleurs névralgiques banales, mais par leur intensité, elles amènent souvent le malade à consulter.

Elles sont exacerbées par le repos et par la chaleur ; les troubles vaso-moteurs sont peu accentués, ainsi que le gonflement.

A un degré de plus, les manifestations se généralisent ; elles occupent un membre entier ; les douleurs ont alors un caractère térébrant et s'irradient sous forme d'éclairs névralgiques.

Après l'accès douloureux, les jointures sont tuméfiées et rouges ; puis apparaissent des ecchymoses qui peuvent aboutir dans les processus intenses à l'escharification superficielle.

IV. — LA SPLÉNOMÉGALIE. — La rate est toujours hypertrophiée dans le type complet décrit par VAQUEZ ; la tuméfaction de l'organe est des plus variables. Elle peut être très modérée, dépassant de un ou deux travers de doigt le rebord costal ; mais elle peut atteindre un

volume considérable donnant l'impression d'une tumeur plus ou moins régulière, peu douloureuse, de consistance normale ou légèrement indurée, surtout si l'affection est déjà ancienne.

MM. GALLAVARDIN, LYONNET et GRAVIER ont signalé dans deux observations le cas de deux malades de cinquante-six à soixante ans, ayant tous deux une splénomégalie très forte, avec, chose curieuse, une polyglobulie très modérée. Ces auteurs insistent sur l'énorme opposition et remarquent en passant la bénignité de l'évolution de cette affection. Cette splénomégalie apparaît souvent d'une façon précoce, bien avant la cyanose et la polyglobulie.

Du point de vue subjectif, elle s'accuse par des douleurs dans l'hypochondre gauche, des sensations de plénitude : ces douleurs sont augmentées par les mouvements et la respiration.

Elle s'installe progressivement ; on observe parfois de véritables poussées congestives donnant d'un examen à l'autre de grandes oscillations. De notre observation personnelle et de toutes celles que nous avons pu consulter, il nous paraît certain que la splénomégalie est un fait constant. Elle est toujours perceptible à la palpation et peut, dans certains cas, assez fréquents d'ailleurs, atteindre un volume considérable, créant pour le malade une véritable gêne.

Quant aux autres appareils, la fréquence des symptômes essentiels est moins constante.

V. — APPAREIL URINAIRE. — Les troubles de la circulation entraînent fréquemment du côté des reins une albuminurie brusque, inégale et intermittente. Souvent

abondante, cette albuminurie ne s'accompagne d'aucun signe de Brightisme, le rein conservant sa perméabilité normale. STERN, en 1908, insistait sur sa fréquence. Signalons que la présence d'albumine en quantité notable est rapportée dans la moitié à peu près des observations publiées. Pour notre part, notre malade avait des urines fortement albumineuses, la quantité oscillait de 0 gr. 65 à 3 grammes.

La coexistence de l'albuminurie a été signalée à différentes reprises par MM. CASTAIGNES-HEITZ (1911), Jacques CARLES (1912), P. SAVY (1923).

VI. — LE FOIE. — Son augmentation est très inconstante; elle apparaît comme une conséquence de la pléthore indiquant qu'il s'agit d'une hépatomégalie congestive. Ce n'est que plus tard que les lésions du parenchyme et la cirrhose se développent.

VII. — APPAREIL CIRCULATOIRE. — Il était logique de croire que la pléthore et l'augmentation de la viscosité sanguine provoqueraient, au bout d'un certain temps, une élévation de la pression du sang. D'après les observations publiées, il n'en est rien, et, dans la maladie de Vaquez, la tension artérielle reste normale; même comme l'ont observé LORVY et POPPER, elle atteint les limites normales les plus basses.

Il est donc permis de dire que, dans la maladie de Vaquez, il ne doit exister aucune lésion cardiaque, susceptible de provoquer une polyglobulie compensatrice. Chez notre malade, la tension artérielle était absolument normale 12/6.

VIII. — APPAREIL RESPIRATOIRE. — Ordinairement,

l'examen pulmonaire reste entièrement négatif. Cependant, il peut se produire quelques troubles dus à la stase sanguine : haleine plus courte, parfois, à la faveur d'un effort, crise de dyspnée calmée par le repos. Quand la stase sanguine s'accentue, il y a de véritables crises d'orthopnée se terminant au bout de deux ou trois heures par une expectoration spumeuse abondante.

IX. — APPAREIL DIGESTIF. — Les troubles digestifs sont souvent les premiers symptômes ; les malades perdent l'appétit ; les digestions sont lentes, pénibles, avec ballonnement du ventre. La constipation est fréquente et parfois d'une opiniâtreté remarquable.

X. — SIGNES NERVEUX. — L'hyperhémie donne lieu à des manifestations qui peuvent induire en erreur : ce sont des sensations de plénitude, de flux de sang à la tête, des bouffées de chaleur, des migraines. Les vertiges sont fréquents et présentent les caractères du vertige de Ménière, avec bourdonnements et sifflements d'oreilles.

A côté de ces accidents, il existe un état permanent de lassitude générale, comme nous avons pu le remarquer chez notre malade.

Enfin, ces malades présentent souvent un état particulier : irritabilité et dépression générale, répondent avec lenteur et leurs idées manquent souvent de précision.

XI. — SIGNES GÉNÉRAUX. — Pas de fièvre. Au contraire, on peut observer un abaissement de température.

L'état général reste relativement bon pendant une longue période.

Evolution

L'évolution est essentiellement chronique. Le début est insidieux ; la splénomégalie existe souvent avant l'érythrose et la polyglobulie.

Plus tard, le syndrome se complète et évolue par crises, au cours desquelles la pléthore et la polyglobulie augmentent, s'accompagnant de troubles subjectifs. Puis des hémorragies viennent terminer ces crises, amenant une amélioration temporaire.

Mais plus tard l'érythrose s'installe définitivement, les vaisseaux se dilatent, la stase vient compliquer l'érythrose, qui tend à la cyanose.

L'affection se prolonge pendant des années, souvent plus de cinq ans, avec des alternatives de rémission et d'exacerbation. Un amaigrissement extrêmement marqué s'observe dans certains cas. La mort survient par dyspnée ou asystolie, à moins que la maladie n'aboutisse progressivement à la cachexie et au coma.

Complications

Un grand nombre de complications peuvent venir modifier l'aspect ou l'allure de la maladie. Un certain nombre, qu'on a d'ailleurs signalées, ne sont pas liées à l'érythrémie, mais constituent de simples coïncidences. Nous ne ferons que mentionner la possibilité d'ictère (RIST et SIMON, TÜRK), de cirrhose hépatique

(TÜRK, AXEL BLAD), de lésions rénales, d'affections pulmonaires, telles que bronchite, bronchectasie, emphyème, de lésions cardiaques valvulaires ou myocardiques, enfin artérielles, surtout d'artério-sclérose, pouvant entraîner un syndrome de claudication intermittente et la gangrène des extrémités. Des affections cutanées peuvent également s'observer au cours de l'érythrémie: eczéma, ou, dans un cas de PICK et KAZNELSON, éruption généralisée prurigineuse et urticaire polymorphe. On a signalé aussi l'association avec la goutte, le diabète sucré, la maladie d'Addison.

Mais il faut insister sur des complications plus fréquentes. En dehors des hémorragies variées qui constituent une des plus importantes causes de mort, on peut observer des accidents nerveux, non seulement hémorragies et ramollissement cérébraux, hémorragies méningées, mais aussi les crises épileptiformes, les troubles psychiques consistant le plus souvent en perte de mémoire ou neurasthénie.

Enfin, les érythrémiques meurent parfois de tuberculose, l'autopsie révélant, soit une tuberculose de la rate, soit une tuberculose pulmonaire.

Formes cliniques

Celles-ci seraient très nombreuses si l'on voulait isoler tous les cas où le syndrome érythrémiqne paraît modifié du fait de la prédominance d'un symptôme, ou du fait d'une association morbide. Celles qui méritent d'être isolées, sont en réalité en petit nombre.

FORMES FRUSTES ET FORMES DE DÉBUT. — Le syndrome entier reste atténué pendant toute l'évolution, ou n'est pas encore nettement constitué. Ce sont des formes de diagnostic toujours délicat.

FORMES SANS SPLÉNOMÉGALIE. — La splénomégalie manque en effet dans un assez grand nombre de cas. Ces formes sont à distinguer de celle qu'on a isolée sous le nom de maladie de Geisböck, où manque la splénomégalie, mais où il existe, en outre, de l'hypertension et une hypertrophie du cœur gauche.

FORMES CONGÉNITALES ET PRÉCOCES. — Elles concernent des faits d'interprétation encore difficile. AMBARD et FIESSINGER ont signalé un cas où la cyanose existait à la naissance, puis disparut pendant toute la vie génitale de la malade, pour reparaître lors de la ménopause. La polyglobulie était d'ailleurs peu considérable.

Ces formes congénitales ne se révéleraient souvent que vers l'âge de vingt ans. CURSCHMANN a soutenu l'origine congénitale fréquente de la maladie de Vaquez, mais il ne s'agit là que d'une hypothèse. Dans d'autres observations, comme celle récente de MM. LYONNET, GALLAVARDIN et GRAVIER, c'est dans l'enfance que l'on voit débiter l'érythrémie.

ÉRYTHRÉMIE SULEUCÉMIQUE. — Il existe des cas où la polyglobulie est associée à un état leucémique du sang plus ou moins caractérisé. Ces cas particulièrement intéressants sont à séparer nettement de l'érythrémie typique ; ils constituent des formes de passage entre la maladie de Vaquez et la leucémie myéloïde.

Diagnostic

Lorsque le syndrome est au complet, le diagnostic clinique repose sur la coexistence d'une érythrose avec pléthore (dilatation veineuse sous-cutanée et du fond de l'œil) et d'une splénomégalie plus ou moins intense, qui se joint le plus souvent au complexe symptomatique.

L'hématologie doit fournir la preuve d'une polyglobulie vraie avec signes de réaction médullaire. Dans certains cas, ce seront les symptômes viscéraux qui feront penser à une maladie du tube digestif ou du système nerveux et contribueront ainsi à égarer le diagnostic.

L'érythrose est caractérisée par sa teinte même et sa localisation (face presque toujours). Cette teinte enluminée ne doit pas être confondue avec la teinte bleue des cyanoses, les teintes bleues cendrées que l'on rencontre dans certains cas d'altération de l'hémoglobine (sulfhémoglobinhémie). « La splénomégalie n'a pas de caractère qui lui soit propre ; seules ses variations rapides de volume constituent un caractère distinctif » (LUTENBACHER). Il faut éliminer :

- 1° Les splénomégalias sans polyglobulie ;
cyanoses, les teintes bleues cendrées que l'on rencontre
- 2° Les splénomégalias avec polyglobulie, sans qu'il y ait maladie de Vaquez résultant de stases portales ou spléniques.

Les douleurs dominant souvent la scène : dans leur forme localisée, il faut les distinguer d'un accès de goutte et de la maladie de Weir-Mitchell ; dans leur

forme généralisée, les douleurs simulent le rhumatisme, les arthrites infectieuses et le purpura.

La polyglobulie est une augmentation du nombre des globules rouges sans hyperglobulie avec une ébauche de réaction médullaire (signe de VAQUEZ et LAUBRY).

La polyglobulie vraie, ou maladie de Vaquez, doit être distinguée :

1° Des érythroses physiologiques du nouveau-né, des repas copieux ;

2° Des polyglobulies compensatrices d'une insuffisance des échanges pulmonaires par sténose du larynx, de la trachée, de la compression du thorax, des lésions pulmonaires ;

3° Des polyglobulies compensatrices des lésions du cœur et de la petite circulation, sténose de l'artère pulmonaire, symphyses du péricarde ;

4° Des polyglobulies consécutives aux lésions globulaires et aux altérations de l'hémoglobine produites par des poisons, soit chimiques, soit hémolytiques, soit biologiques ;

5° Des polyglobulies par fragilité globulaire. M. PARKES-WEBER signale un syndrome se rapprochant beaucoup de la maladie de Vaquez et qu'il convient de noter : ce syndrome est la maladie d'Ayerza.

Elle est observée surtout chez les individus du sexe masculin de 30 à 50 ans, les Juifs en particulier de l'Est de Londres ; elle se caractérise cliniquement par des signes d'emphysème et de sclérose pulmonaire, avec dilatation et hypertrophie du cœur droit, hypertrophie du foie et légère splénomégalie.

Du point de vue anatomique, il s'agit de sclérose des

branches des artères pulmonaires d'origine syphilitique.

La cyanose est très accusée et la polycythémie atteint des chiffres énormes : 9 à 10 millions.

Anatomie pathologique

Ce qui frappe à l'autopsie des cas de la maladie de Vaquez, c'est l'énorme dilatation de tous les vaisseaux, qui sont injectés jusque dans leurs plus fines ramifications et cela, particulièrement dans le territoire de la veine porte : à la section, il s'écoule de tous les pédicules viscéraux une quantité énorme de sang.

Ces constatations donnent la preuve d'une pléthore vraie.

Le foie. — Son volume peut être normal, mais, le plus souvent, il est hypertrophié ; son parenchyme est gorgé de sang ; à la coupe, ses vaisseaux sont considérablement dilatés ; toute sa surface est uniformément congestionnée et son aspect diffère de celui du foie muscade.

Microscopiquement, les vaisseaux et les capillaires présentent une dilatation considérable et sont remplis de globules rouges, à l'exclusion des leucocytes ; mais, à l'inverse des foies cardiaques, tous les capillaires sont uniformément distendus.

Les cellules hépatiques ne présentent pas de lésions nettes ; elles sont plus ou moins atrophiées, aplaties par la distension des capillaires, qui peut être telle que les travées cellulaires disparaissent, donnant à la coupe un aspect angiomateux.

Dans les espaces portes, les canaux biliaires restent normaux, les artères sont distendues, mais il n'y a pas de cirrhose vraie; cependant à la période de stase, il peut y avoir prolifération du tissu conjonctif.

La rate. — L'état de la rate est très différent suivant les cas observés.

1° Splénomégalie, conséquence de la pléthore et de la polyglobulie;

La rate a été trouvée gorgée de sang, constituant un véritable réservoir sanguin élastique, subissant, à ce titre, les oscillations de la pléthore.

Histologiquement, il n'y a pas de modification essentielle dans la structure de la rate. Les corpuscules de Malpighi ont des dimensions voisines de la normale, mais paraissent plus rares; leur structure n'est pas modifiée.

Ce qui frappe surtout, c'est l'extrême congestion de la pulpe splénique, dont le tissu entraîne l'hypertrophie de l'organe. C'est le type de la congestion de Billroth, congestion active, qui se distingue de la congestion du sinus, que l'on observe dans les rates cardiaques de stase.

L'hyperplasie du tissu hémolytique intervient dans l'augmentation du volume de l'organe pour compenser l'hypergénèse de la moelle. Ceci explique que souvent les variations de volume de la rate sont en raison inverse de la polyglobulie.

En aucun cas, la rate n'intervient d'une manière active dans l'hypergénèse des globules rouges: ces constatations anatomiques confirment les contre indications de la splénectomie.

2° Splénomégalie d'autre nature coexistant avec une polyglobulie :

Les faits de cet ordre comprennent les cas où la rate non seulement hypertrophiée, présentait des altérations spécifiques de tuberculose, de syphilis, de paludisme et d'ecchinococose. Il est rationnel d'admettre que la polyglobulie provoquant l'érythrémie n'a été que secondaire à l'altération de la rate.

Les ganglions. — Ils sont ordinairement normaux et ne présentent aucune transformation myéloïde. Les follicules sont en pleine activité, mais la composition cytologique reste normale, seuls les globules rouges sont en nombre supérieur.

La moelle osseuse. — Macroscopiquement, chez l'adulte, la moelle rouge ne persiste normalement que dans les côtes, le sternum, les épiphyses des os longs. Dans l'érythrémie, la section longitudinale montre une transformation rouge de toute la moelle des os longs (humérus, fémur, tibia).

Suivant les cas, cette transformation est plus ou moins générale ; mais l'examen macroscopique seul peut induire en erreur en faisant confondre cette transformation rouge avec un simple engorgement sanguin.

Au microscope, l'examen du tissu fixe montre que les vésicules graisseuses se font rares, remplacées par un tissu lacunaire très vascularisé. Les espaces sanguins sont remplis de globules rouges avec des vaisseaux très dilatés.

L'examen des cellules mobiles montre des groupes de cellules à noyau chromatophyle, présentant souvent des figures de Karyokinèse. Rassemblés ou disséminés ça et

là, on trouve des érythroblastes caractérisés par leur noyau très coloré.

En somme, la moelle présente une hyperplasie de tous ses éléments ; mais, alors même que le nombre relatif des éléments rouges n'est que médiocrement élevé, l'augmentation quantitative du territoire d'hématopoïèse suffit pour assurer l'hyperactivité médullaire, constituant le substratum anatomique de la maladie de Vaquez.

Tous les organes sont congestionnés, présentent une vascularisation intense. En particulier, cette congestion est frappante au niveau des reins mais dans la règle il ne s'y ajoute pas des lésions d'une néphrite concomittante.

Etiologie

L'étiologie de la maladie de Vaquez est encore très mal connue ; aucun fait précis et constant n'a permis jusqu'à maintenant, de tirer une conclusion ferme.

L'érythrémie est une maladie de l'âge adulte, qui se rencontre vers quarante et cinquante ans, avec plus de fréquence chez l'homme que chez la femme.

Les tares cérébrales, l'excitation nerveuse sont souvent relevées dans les observations ; quant aux causes déterminantes de la réaction médullaire, elles nous échappent encore.

M. PARKES-WEBER soumet l'hypothèse suivante : « Il se produirait une hyperplasie primitive des éléments

érythroblastiques de la moelle osseuse, jusqu'à ce que la cause de cette hyperplasie soit découverte. »

Deux faits, semble-t-il, méritent de retenir l'attention, ce sont :

1° La polyglobulie concordant avec certaines maladies de la rate, la tuberculose en particulier ;

2° La concordance de la polyglobulie et de la syphilis.

I. — MM. VIDAL, RENDU, MOUTARD-MARTIN, LEFAS, COLLET et GALLAVARDIN ont relaté des observations de malades ayant une grosse rate tuberculeuse et présentant une polyglobulie véritable variant entre 6.000.000 et 8.200.000. L'autopsie révèle des lésions tuberculeuses primitives de la rate, une légère hypertrophie du foie, avec des lésions inconstantes et une hyperactivité de la moelle osseuse, qui est rouge et contient des globules nucléés.

LEFAS a pu reproduire expérimentalement chez le chien, avec des bacilles tuberculeux inoculés dans la rate, une tuberculose de cet organe accompagnée d'une polyglobulie constante.

II. — Il est une autre affection qui doit certainement jouer un rôle important dans l'étiologie de la maladie de Vaquez : c'est la syphilis. Son action est signalée par de nombreux auteurs, en particulier par MM. GALLAVARDIN et BERTOYE.

Ces deux auteurs rapportent, dans le *Lyon Médical*, l'observation d'un jeune homme de dix-sept ans, ayant tout l'aspect clinique de la maladie bleue : teinte cyanique de la peau et des muqueuses, déformation des phalanges, sans signes de lésions congénitales du

cœur. La splénomégalie existait également et la polyglobulie était légère. L'origine syphilitique était incontestable et remontait à la première enfance.

La syphilis a-t-elle, d'elle seule, déterminé le syndrome, ou a-t-elle été la cause favorisante permettant l'apparition de la maladie de Vaquez ?

Aucun fait ne nous permet de conclure en faveur de l'une ou de l'autre hypothèse ; nous ne savons pas par quel mécanisme cette infection peut provoquer la maladie.

CHAPITRE II

Aperçu général des divers traitements et leurs critiques

La très longue évolution de l'érythrémie laisse au médecin le temps et la possibilité d'essais thérapeutiques multiples. Mais il faut le reconnaître, ces essais restent d'ordinaire stériles, ou, du moins, leurs résultats sont inconstants et toujours éphémères.

On a cherché d'abord à juguler la prolifération médullaire par les divers agents physiques, chimiques, biologiques ; on s'est attaqué également à la splénomégalie et, dans la suite, au contraire, on a tenté de l'aider dans son rôle compensateur.

Tous ces traitements se sont montrés peu satisfaisants. Nous mentionnerons cependant que, d'après toutes les observations publiées, le traitement par les rayons X, avec la nouvelle méthode de M. LÜDIN, de Bâle, semble avoir donné des résultats intéressants.

Passons rapidement en revue tous les procédés employés jusqu'à ces dernières années en insistant tout

spécialement sur le traitement par irradiations profondes et prolongées.

Régimes. — Les malades doivent avoir une vie réglée, éviter le surmenage corporel et cérébral, mais pratiquer cependant un exercice modéré, car la vie sédentaire ne fait qu'aggraver leur cas.

La diète est à recommander, l'inanition est un facteur puissant d'oligocythémie ; il faut prescrire également un régime lacto-végétarien et réduire les aliments riches en albumine et en fer.

Enfin les lavages fréquents de la bouche et du tube digestif sont nettement indiqués contre la toxoinfection.

Nous ne ferons que citer les essais de traitement par la quinine, l'arsenic, l'iodothyline, l'extrait d'hypophyse, qui ne donnèrent aucun résultat.

Agents physiques. — WINTER préconisait le séjour du malade dans une chambre pneumatique à une pression d'une demi-atmosphère.

OERUM fit des expériences, en mettant le malade dans l'obscurité. Il obtint quelques résultats intéressants.

Mais ces traitements sont d'abord très difficiles à réaliser, surtout celui de WINTER, et de plus, les résultats n'en sont que très passagers.

Qu'y a-t-il à attendre du traitement par petites saignées répétées ? Il aurait donné quelques améliorations, surtout notoires, lorsqu'il y a hypertension.

Mais la saignée, d'une part, est très difficile chez les érythrémiques à cause de la viscosité du sang ; d'autre part, la diminution du nombre des globules rouges ne se maintient que pendant quelques heures

après une saignée. Certains auteurs, toutefois, ont signalé des résultats favorables obtenus par cette méthode ; en réalité, l'amélioration qu'elle peut donner est purement subjective et de durée toujours très courte.

Les inhalations d'oxygène préconisées par BEACE, par KORANYI, n'ont donné que des insuccès. Peut-être, cependant, ne sont-elles pas complètement inutiles, à condition de les associer à d'autres méthodes thérapeutiques, en particulier à la radiothérapie (GUTZEIT).

Le thorium X peut donner quelques résultats, mais son activité ne semble pas très grande.

Traitement chirurgical. — Il est un traitement qu'il paraît logique d'appliquer, de par le rôle de la rate et de par la gêne qu'occasionne cet organe fortement hypertrophié, c'est le traitement chirurgical par la splénectomie.

On note des cas heureux d'intervention, par contre, il en est de désastreux.

M. VAQUEZ, à ce sujet, écrit en 1920, que les traitements chirurgicaux sont à rejeter.

MM. LAMBERT et DELANOY rapportent, dans l'*Echo Médical du Nord*, l'observation suivante : Un malade, en octobre 1920, présente une forte hématurie ; on notait une splénomégalie très marquée, la rate ayant été enlevée à cette époque pesait 520 grammes.

La numération des globules donnait : G. R. 8.990.000 ; G. B. 14.500.

Un moelena abondant suivit l'opération, le malade, néanmoins, se remettait trois jours après l'intervention.

Un mois plus tard, les hématies étaient tombées à

5.500.000 avec 11.000 globules blancs. Les auteurs ne donnent pas de renseignements sur la marche ultérieure de l'intervention.

Malgré quelques cas heureux, il est évident que ce traitement fait courir de grands risques au malade, risques opératoires immédiats et, surtout, risques post-opératoires : cette opération a été suivie dans nombre de cas de terminaison rapide par suppuration ou hémorragie.

Agents chimiques. — D'autres auteurs ont préconisé l'emploi d'agents chimiques susceptibles de détruire les globules rouges.

BEGG et BELMORE ont obtenu une légère amélioration par l'emploi de la quinine à haute dose.

On a préconisé le benzol ; c'est un remède actif, qui entraîne d'abord une augmentation du nombre des hématies, puis une diminution marquée ; celle-ci résulte d'une action portant, et sur les éléments du sang circulant, et sur ceux de la moelle osseuse. Cependant, l'emploi du benzol doit être toujours conduit avec la plus grande prudence, car il peut donner des accidents graves.

Il est résulté de cette médication, de l'ictère, de l'œdème des jambes avec des urines noires et des accidents ischiémiques du côté des orteils. C'est pourquoi il est abandonné.

Radiothérapie. — Après que la radiothérapie se fut révélée le traitement par excellence des leucémies et des splénomégalias leucémiques, de nombreux médecins eurent l'idée de traiter la maladie de Vaquez, dans sa forme splénomégaly, par l'irradiation de la rate.

Ils s'y efforcèrent vainement ; la rate diminuait de volume, mais les altérations sanguines persistaient. Il n'y eut qu'une heureuse intervention, celle que publièrent, en 1913, dans les *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, MM. PAGUIEZ, LE SOURD et BEAUJARD ; après une longue série d'irradiations, ils obtinrent une diminution de volume de la rate, un abaissement du nombre des globules rouges de 6.300.000 à 5.700.000, avec amélioration des phénomènes subjectifs.

C'est un médecin suisse, le Docteur LUDIN, de l'Université de Bâle, qui, en 1916, obtint des rayons de Roentgen, la première guérison durable à l'aide d'une technique nouvelle : irradiations méthodiques et à fortes doses de tous les os du squelette sans irradiation de la rate.

Chez une jeune femme de vingt-sept ans, atteinte de maladie de Vaquez, il irradiia successivement les os des membres, le bassin, la colonne vertébrale, les omoplates, le sternum et les côtes. En sept semaines, il donna ainsi au squelette, à l'aide de rayons pénétrants, filtrés au travers de trois à quatre millimètres d'aluminium, la dose totale de quatre-vingt-quatorze fois la teinte du radiomètre de Sabouraud et Noiré. Le nombre des globules rouges tomba de 8.000.000 à 4.800.000 par millimètre cube. Plus de deux ans et demi après le traitement le succès obtenu persistait.

Depuis 1916, le Docteur LUDIN a obtenu deux autres succès, et, à son exemple, MM. GUGGEN-HEIMER, de Berlin ; FORSBACH, de Breslau ; BOTTFNER, de Königsberg ; MONCH, de Thubierge, et Otto STRAUSS, de Berlin, ont obtenu des guérisons au moins temporaires chez des malades atteints d'érythémie.

Le Docteur BECLERE, dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine*, cite également deux observations concluantes chez deux malades atteints d'érythémie et traités par la radiothérapie.

D'autre part, un auteur allemand, M. H. BOTTNER, recommande ce traitement, mais sous le contrôle d'examen de sang et des globules blancs. « L'irradiation, dit-il, doit porter sur les os courts et les os longs, surtout ceux qui sont douloureux ; quant à l'intensité de l'irradiation, elle doit être réglée par la gravité de l'affection. »

On peut irradier également la rate, mais avec des doses irritantes seules, le traitement localisé à ce seul organe ne donne aucun résultat. Il faut éviter d'irradier les os du bassin, pour ne pas léser les glandes génitales. Dans une observation, ce même auteur rapporte l'histoire d'un malade qu'il a traité par radiothérapie profonde à hautes doses sur les épiphyses des os longs et sur le sternum. Le résultat s'est maintenu depuis deux ans.

Il cite également deux autres cas de guérison temporaire ; les malades revenant à leur état initial au bout de quelques mois. Voici d'ailleurs les conclusions que donne M. H. BOTTNER, pour pouvoir affirmer une guérison certaine :

« Le succès définitif ne peut être atteint que si le rapport entre la production et la destruction des hématies redevient normal ; après que la radiothérapie a amené la régression du nombre des globules rouges à la normale, s'il persiste alors une diminution de l'hématolyse normale, la guérison fera défaut. »

Il résulte de toutes ces observations et de tous ces traitements que la radiothérapie était devenue notre meilleure arme contre l'érythémie. Dans un certain nombre de cas, en effet, on avait obtenu des résultats très favorables, à condition de pratiquer de fortes irradiations des épyphyses associées ou non à des irradiations spléniques à doses excitantes.

Les améliorations étaient souvent très lentes; quelques-unes d'entre elles avaient pu être cependant considérées comme des guérisons définitives. Toutefois, comme le dit M. VAQUEZ, on croit à la guérison, mais la suite de l'évolution montre que la rechute est toujours possible.

Certains auteurs (FALKE) préfèrent à la radiothérapie les applications de radium sur la rate.

Dans l'ensemble, radium ou radiothérapie constituent des modes de traitement utiles, mais qui ne sont très satisfaisants, ni par la constance, ni par la durée de leur action. Par contre, il est un mode de traitement, sur lequel nous voulons attirer l'attention, parce qu'il donne des résultats remarquables, beaucoup plus sûrs et plus rapides que la radiothérapie, c'est l'ingestion de chlorhydrate de phénylhydrazine.

CHAPITRE III

Le chlorhydrate de phénylhydrazine

I. — Propriétés physiques et chimiques

La phénylhydrazine, dont la formule est :



est une base, dérivé phénolé de l'hydrazine, très voisine par sa formule de l'antipyrine (on l'utilisait d'ailleurs autrefois en Allemagne comme antipyrétique sous le nom de pyrodine). La phénylhydrazine est un liquide jaune, très toxique, s'altérant très rapidement à l'air ; aussi utilise-t-on en thérapeutique plus volontiers un de ses sels et, notamment, le chlorhydrate, qui est un produit cristallisé dont la formule chimique est :



Il est formé de petits feuillets blancs, brillants, peu solubles dans l'acide chlorydrique concentré. Il est assez stable et moins toxique que la base.

Les solutions de chlorhydrate se décomposent à l'air ; aussi cliniquement emploie-t-on le sél cristallisé, que l'on conserve dans des capsules gélatinées.

Par oxydation, le noyau benzolique est mis en liberté, et c'est sans doute de cette réaction que découlent les propriétés vitales de ce produit.

II. — Propriétés physiologiques et action expérimentale

In vitro, en présence du sang, la phénylhydrazine décompose l'hémoglobine en pigment et protéine par réduction.

C'est HOPPE-SEYLER et GEORG, en 1884, qui observèrent les premiers l'action hémolytique des dérivés hydraziniques ; ils utilisèrent le chlorhydrate de phénylhydrazine pour provoquer chez le chien des anémies expérimentales.

D'autres physiologistes allemands, notamment DENVERS et FRANKEL, confirmèrent ultérieurement leurs expériences, en décrivant des accidents d'anémies graves chez l'homme consécutifs à l'absorption de pyrodine à la dose de 0 gr. 50 à 1 gr. par jour.

TALLQVIST, reprenant l'étude de l'anémie expérimentale chez le chien, montre l'action nocive de la phénylhydrazine sur le fonctionnement du foie, et KUCKMAN, injectant le produit à des lapins, met en évidence l'apparition d'une leucocytose coexistante, surtout myéloïde.

En 1908, WELLS étudia chez le chien la toxicité de l'hydrazine. A l'autopsie des chiens empoisonnés avec de fortes doses du produit, il observe des lésions de dégénérescence graisseuse du foie, analogues à celles causées par le phosphore, mais en différant par le siège centro-lobulaire des lésions et par le fait que les lésions hépatiques étaient pures, ne s'accompagnant jamais de lésions analogues des autres organes.

D'autre part, la même année, MORAWITZ et PRATT, vérifiant l'action hémolytique de la phénylhydrazine, suggérèrent les premiers la possibilité d'un traitement de la polyglobulie.

Ce n'est pourtant qu'en 1918, qu'EPPINGER et KLOSS essayèrent le produit chez l'homme, en vue de tentatives thérapeutiques sur des erythrémiques. Ils traitèrent quatre malades par des injections sous-cutanées de solution de chlorhydrate, à des concentrations et à des doses très variables. Les résultats obtenus furent très favorables et les auteurs signalèrent immédiatement les phénomènes habituellement constatés au cours du traitement : diminution des hématies, subictère, sensibilité splénique.

En 1921, STRASBURGER et TASCHENBERG publièrent d'autres observations favorables ; mais ils utilisaient le chlorhydrate cristallisé administré par voie buccale. L'action du produit se montrait tout aussi nette ; mais les doses utilisées étaient trop fortes. Les auteurs eurent plusieurs cas d'anémie secondaire importante, l'une d'elles étant de l'ordre du million.

Depuis cette époque, les travaux sur la question se sont multipliés ; de nombreuses observations ont été publiées, près d'une centaine.

L'action physiologique de la drogue est maintenant bien connue, ainsi que sa toxicité. Enfin, une posologie plus prudente a été fixée, qui semble devoir éviter l'apparition des accidents signalés par plusieurs auteurs.

Voici un polyglobulique, dont l'examen a montré, par exemple, 8.500.000 hématies avec 110 pour 100 d'hémoglobine. On fait ingérer quotidiennement à ce malade 20 à 30 centigrammes de chlorhydrate de phénylhydrazine cristallisée, et l'on suit journellement les modifications quantitatives des éléments figurés du sang. Au bout de quatre à cinq jours de traitement, on voit d'ordinaire, brusquement, le chiffre des leucocytes augmenter, atteignant 15 à 25.000. Cette leucocytose initiale dont la constance a été signalée par BROWN et GRIFFIN, par STEADY, par VAQUEZ et MOUQUIN, est un phénomène très important, car elle précède de peu la chute des hématies ; la leucocytose sera même d'autant plus marquée que l'hémolyse sera plus rapide.

Le lendemain de l'apparition de cette leucocytose, le chiffre des hématies commence à diminuer ; en sept à huit jours, ordinairement, le taux des globules rouges est devenu normal.

Si l'on cesse alors l'administration du médicament, on observe de façon constante que l'hémolyse se poursuit encore pendant sept à huit jours, aboutissant à une anémie, d'autant plus marquée que la dose du médicament aura été plus forte. Ce phénomène très important à connaître pour la conduite du traitement, est signalé par tous les expérimentateurs ; il est dû, sans doute, à une élimination ralentie du produit.

Si l'on examine à ce moment une lame de sang colo-

rée, on observe des signes grossiers de régénération hématique active : anisocytose poïkilocytose, polychromatophylie, présence de très nombreux normoblastes, de mégaloblastes, de réticulocytes. L'intensité de cette réaction sanguine est tout à fait remarquable ; l'autopsie d'animaux traités par la phenylhydrazine a d'ailleurs toujours révélé une considérable hyperplasie de la moelle osseuse (BODANSKY-LEVI). Il en résulte que l'anémie est très transitoire ; en quelques jours, le chiffre des hématies redevient normal. Mais, malheureusement, le processus de rénovation sanguine se poursuit, et, en quelques semaines, quelques mois au plus, les hématies sont revenues au chiffre initial.

Parallèlement à ce cycle des hématies, le taux de l'hémoglobine a également évolué, mais dans des limites plus étroites ; il est rare que le taux de l'hémoglobine descende au-dessous de 70 %, sauf en cas d'anémie intense.

La leucocytose qui était apparue dès le début du traitement, et qui avait précédé le commencement de l'hémolyse, s'est accentuée progressivement, au fur et à mesure que celle-ci se poursuivait, atteignant parfois 30 à 40.000 ; elle disparaît rapidement lorsque la médication est suspendue. C'est essentiellement une polynucléose, car il y a une réduction du nombre absolu des lymphocytes, soit par inhibition du tissu réticulaire, soit par celle du tissu réticulo-endothélial (ALTNORD et CAREY). La cause de cette leucocytose est mal connue ; peut-être est-elle en rapport avec l'hyperplasie déjà signalée des organes myéloïdes (ORVEN) ; il semble plutôt qu'il s'agisse d'une sorte de chimiotaxie positive,

telle qu'on l'observe avec divers poisons, notamment le phosphore (MACKAY).

Les plaquettes sanguines semblent, d'après quelques auteurs (MACKAY, ALLEN, GRIFFIN, CABOT-RYLE), augmenter pendant le traitement. Cette augmentation du chiffre des plaquettes a été parfois considérable, dépassant un million.

L'analyse chimique du sang, pendant le traitement, révèle un certain nombre de modifications en rapport avec la destruction massive des hématies ; augmentation du taux de la bilirubine, augmentation de la cholestérine (MACKAY). Il en est de même de l'analyse des urines, qui montre une augmentation considérable de l'élimination uréique et urique, la présence de bilirubine et d'urobiline.

Enfin, l'étude de la résistance globulaire décèle une augmentation de la résistance des hématies aux solutions hypotoniques (MACKAY).

Outre son action hémolytique, la phénylhydrazine a-t-elle une action toxique sur d'autres organes et, notamment, sur le foie?

Nous savons en effet que les dérivés hydraziques sont des poisons électifs de la cellule hépatique. WELLS avait observé le premier des lésions de dégénérescence graisseuse chez le chien, à la suite d'intoxication par des doses massives d'hydrazine ; BODANSKY confirmait ultérieurement l'atteinte hépatique précoce en étudiant la tolérance au lévulose chez des chiens ayant subi des doses moindres ; UNDERHILL et KARELITZ, en observant les variations de la glycérine ; UNDERHILL et KLEINER, en mesurant le métabolisme.

Mais ces lésions ou ces troubles fonctionnels du foie, s'observant chez l'animal avec de plus fortes doses seulement, il était capital de savoir si la phénylhydrazine se montrait un toxique hépatique à des doses voisines des doses thérapeutiques.

ALLEN et GRIFFIN n'ont pu produire aucun trouble dans les fonctions du foie, ni aucune lésion anatomique en injectant pendant huit mois à des chiens des doses totales correspondant à celles que recevrait un polyglobulique en six ans de traitement.

Il semble qu'il en soit de même chez l'homme. De nombreux auteurs ont étudié les fonctions hépatiques au cours des traitements par le chlorhydrate de phénylhydrazine : LEOPOLD a fait de nombreuses épreuves à la phénolsulfone-phtaléine ; LONG a étudié dans un cas de glycosurie alimentaire ; ORVEN et HUFFMAN ont pratiqué dans plusieurs cas des examens de métabolisme ; aucun n'a jamais pu mettre en évidence un trouble quelconque dans le fonctionnement du foie.

S'il en est ainsi chez l'adulte vigoureux, indemne de tares hépatiques antérieures, les choses se passent différemment dans certains cas. C'est ainsi que deux accidents mortels ont été rapportés concernant des vieillards cachectiques, dont l'erythrémie, déjà ancienne, s'accompagnait d'hypertension, de gros foie et de grosse rate ; l'un, cité par BRYAN, avait absorbé en dix jours 3 grammes de phénylhydrazine ; l'autre, cité par GRIFFIN et GANNER, n'avait pris que 1 gr. 8 en huit jours. Dans les deux cas, l'autopsie a révélé des lésions de dégénérescence graisseuse du foie. Il semble donc que le chlorhydrate de phénylhydrazine se soit montré

toxique, même à dose faible chez des sujets prédisposés ; il sera donc préférable de s'abstenir de traitement dans des cas analogues.

En dehors de ces accidents hépatiques aigus, LEVI a accusé la phénylhydrazine de favoriser, chez les polyglobuliques, l'apparition de cirrhoses. Il cite l'observation d'un homme de cinquante ans, qui avait reçu, en un an et demi, 7 gr. 5 de chlorhydrate de phénylhydrazine, à des doses journalières, ne dépassant jamais vingt centigrammes ; à l'autopsie de ce malade, mort d'une affection intercurrente, LEVI trouve une cirrhose du foie ; d'après lui, cette cirrhose avait été causée soit par la phénylhydrazine, soit indirectement par un hyperfonctionnement du foie consécutif aux destructions massives et prolongées d'hématies. Cette observation, qui est restée unique, ne semble pas avoir une valeur démonstrative ; on sait en effet que les cirrhoses du foie sont fréquentes, au cours de l'évolution de l'erythrémie, en dehors de tout traitement ; d'autre part, GRIFFIN et CONNER, qui ont traité plus de quarante polyglobuliques par la phénylhydrazine (quelques-uns pendant cinq ans) n'ont jamais observé de cirrhoses.

Il n'en reste pas moins que le chlorhydrate de phénylhydrazine est un poison du foie ; il convient donc toujours d'être prudent, quand on entreprend un traitement par ce médicament. Il y aura toujours intérêt à utiliser la dose minimum capable de faire tomber le chiffre des hématies à la normale ; il est inutile de provoquer une anémie, car la réascension du chiffre des hématies est, dans ce cas, sensiblement aussi rapide ; d'autre part, c'est toujours lorsque l'hémolyse se pour-

suit au-delà du chiffre normal que l'on voit survenir l'accident le plus fréquent : la thrombose veineuse.

Les thromboses veineuses spontanées se voient assez souvent au cours de la maladie de Vaquez, mais il est incontestable que leur fréquence est beaucoup plus grande au cours du traitement, particulièrement lorsqu'on utilise des doses fortes. Il s'agit presque toujours de thromboses veineuses des membres, donnant l'apparence d'une phlébite bénigne sans fièvre. Elles guérissent d'ordinaire rapidement. BROWN et GRIFFIN en ont observé trois cas ; BRYAN, MACKAY, plusieurs autres. Dans tous ces cas, le début de la thrombose s'est produit au point déclive de la courbe d'hémolyse, alors que les hématies étaient souvent descendues au-dessous de trois millions.

Outre ces nombreux cas de thromboses bénignes, il existe dans la littérature médicale deux observations de thrombose mortelle, rapportées par GRIFFIN et CONNER.

La première concerne une femme de 62 ans, qui, après absorption de 4 grammes de chlorhydrate de phénylhydrazine avec des doses journalières atteignant 35 cgr., fit une phlébite de la saphène ; cette phlébite aboutit en quatre jours à la mort ; à l'autopsie, on trouva une thrombose étendue à la veine iliaque et à la veine cave. La deuxième observation est celle d'une femme de 60 ans, qui avait présenté, quelques jours avant le début du traitement, des douleurs abdominales violentes en rapport, sans doute, avec une thrombose mésentérique spontanée ; ces douleurs disparurent rapidement et l'on commença un traitement prudent ; après avoir reçu en

douze jours, la dose totale de 1 gr. 5, la malade fut reprise de douleurs abdominales atroces et d'hématuries; elle mourut en quarante-huit heures; à l'autopsie, on trouva une thrombose mésentérique et une thrombose rénale.

Cette seconde observation est importante, car elle semble devoir faire proscrire un traitement à la phénylhydrazine, même prudent chez des polyglobuliques ayant déjà présenté des thromboses spontanées.

La pathogénie de ces thromboses soulève un problème fort intéressant. La plupart des auteurs ont tendance à leur attribuer pour cause la destruction globulaire massive, mettant en liberté dans le sérum un excès de substances coagulantes. Mais MACKAY rapproche la fréquence des thromboses de l'augmentation considérable des plaquettes sanguines, qui serait constante au cours du traitement. A cet égard, il cite une observation vraiment frappante:

Un malade est traité depuis trois semaines par des doses quotidiennes de 30 à 35 centigrammes. Le vingt-neuvième jour, apparaît une thrombose de la saphène, alors que le traitement était suspendu depuis cinq jours. Un examen du sang pratiqué ce jour-là montre que le chiffre des hématies est tombé à 2.600.000 et que les plaquettes sanguines, qui étaient 200.000 au début du traitement, sont montées à un million. Dix jours après, la phlébite est très améliorée; l'examen du sang montre 3.500.000 hématies et 300.000 plaquettes.

Cette observation est intéressante à rapprocher de celles de ROSENTHAL, qui a décrit des thromboses veineuses après splénectomie chez des malades atteints du

syndrome de Banti ; chez ces malades, l'apparition des thromboses coïncidait avec une élévation transitoire du chiffre des plaquettes au-dessus du million. Il est certain, quelle que soit la pathogénie des thromboses, qu'il y aura un intérêt clinique à surveiller au cours d'un traitement par la phénylhydrazine, les variations du chiffre des plaquettes sanguines, afin de cesser le traitement en cas d'augmentation trop marquée.

En dehors des thromboses veineuses, aucun autre accident n'a été signalé au cours d'un traitement. Notons cependant que MM. VAQUEZ et MOUQUIN ont signalé l'accentuation temporaire d'une albuminurie préexistante.

Aucun trouble cardiaque n'a été observé ; des examens électro-cardiographiques, pratiqués au cours du traitement, n'ont révélé aucune anomalie du fonctionnement du cœur.

Signalons enfin que quelques signes d'intolérance digestive à la phénylhydrazine ont été notés : diarrhée, vomissements, vertiges. Ils sont toujours sans gravité, de même que le subictère, qui accompagne constamment l'hémolyse.

De cette étude physiologique du chlorhydrate de phénylhydrazine, que faut-il retenir ?

1° En premier lieu, la phénylhydrazine est un poison violent, particulièrement toxique pour le foie ; il faut donc la manier avec prudence, notamment chez les hépatiques.

2° L'élimination urinaire du médicament étant très lente, il faut cesser son administration avant d'avoir atteint complètement l'action hémolytique désirée.

3° Les doses faibles du médicament ne sont pas dangereuses, même prolongées très longtemps, à condition d'être discontinues.

4° Il n'y a aucune accoutumance à la drogue, même après plusieurs années de traitement; la même dose produit exactement le même effet hémolytique chez le même sujet (ALTNOUR et CAREY).

Conduite du traitement - posologie

Les données physiologiques essentielles, résumées au paragraphe précédent, permettent aisément de conduire un traitement efficace, sans risquer d'accidents graves.

Mais avant d'instituer chez un polyglobulique un traitement par la phenylhydrazine, il faut s'entourer de toutes les précautions et commencer par faire un examen préalable complet du malade; dépister une cirrhose du foie, rechercher dans son passé s'il n'y a pas eu de thromboses veineuses spontanées; il faut également situer approximativement la date du début de la maladie; les vieilles polyglobulies donnent plus facilement des accidents que les récentes; la prudence s'impose alors davantage.

On commence le traitement avec des doses faibles. On administre le chlorhydrate cristallisé par voie buccale dans les capsules gélatinées. On débute d'ordinaire par des doses journalières de 10 centigrammes, en deux fois.

Il faut suivre l'action du remède par des examens

de sang quotidiens. Si la leucocytose témoin apparaît au bout de quatre à cinq jours, continuer la même dose, sinon augmenter légèrement.

Il est inutile et dangereux de dépasser la dose quotidienne de 30 centigrammes, la dose totale de 3 grammes ; la durée du traitement ne doit pas excéder dix jours. Rapidement, apparaît un subictère, témoin de l'hémolyse, en même temps on observe une sensibilité douloureuse de la région splénique.

Lorsque le chiffre des hématies a atteint 6.000.000 environ, il faut suspendre le traitement. Au bout d'une huitaine de jours, le nombre des globules rouges sera devenu normal, par suite de l'action prolongée du médicament. Il faut, à cette phase du traitement, surveiller le chiffre des plaquettes sanguines et, si celles-ci augmentent trop, on fait lever le malade, on le fait masser, afin d'essayer d'éviter l'apparition possible de thromboses veineuses.

Lorsque les hématies du malade seront tombées à un niveau normal, celui-ci constatera une amélioration remarquable de ses signes fonctionnels. Mais il ne faut pas oublier que la rémission obtenue par la phénylhydrazine n'est que de courte durée ; en l'absence de nouveau traitement, en quelques semaines, en quelques mois, les hématies seront remontées à leur niveau antérieur, en même temps que les signes fonctionnels repaîtront.

Il faudra donc instituer un traitement d'entretien, qui assurera, pendant plusieurs années, au malade un véritable état de guérison. Pour ce traitement d'entretien, le dosage du médicament varie avec chaque sujet,

et l'on n'arrivera à l'établir qu'après tâtonnement ; on peut se baser sur des examens de sang multiples ; mais le procédé le plus simple et le plus efficace consistera à confier au malade lui-même le soin de trouver la dose minimum utile, en se basant sur les signes subjectifs. La plupart des malades sont maintenus dans un état fonctionnellement parfait par des cures mensuelles de cinq jours à 10 centigrammes ou mieux par une dose de 10 centigrammes par semaine (GRIFFIN et CONNER).

Les résultats sont remarquables. Certains malades mènent depuis cinq ans une vie absolument normale, accomplissant, sans défaillance, un métier pénible.

Bien entendu, il ne s'agit nullement de guérison, mais de rémission prolongée ; en réalité, même après plusieurs années de traitement, si la phenylhydrazine est supprimée, rapidement le chiffre des hématies remonte à un niveau excessif. En somme, l'action du médicament est du même ordre que celle de la radiothérapie.

CHAPITRE IV

Observations

Le cadre de ce travail ne nous permet pas de relater toutes les observations de maladies de Vaquez traitées par le chlorhydrate de phénylhydrazine ; leur nombre en est beaucoup trop grand. Nous rapportons seulement celles dont la publication est récente, et que nous empruntons à M. le Professeur VAQUEZ et à M. MACKAY dans sa publication du « Lancet » (13 juin 1929) ; nous y joignons une observation inédite, due à l'obligeance de M. le Professeur SAVY.

OBSERVATION I

(Inédite)

Fay Louis, âgé de 34 ans, entre, le 27 juillet 1929, dans le service de M. le Professeur SAVY, pour deux hémoptysies peu abondantes et pour lassitude générale.

Antécédents héréditaires. — Son père et sa mère sont en bonne santé ; sa femme, bien portante, a eu deux enfants

dont l'un est atteint de coxalgie ; elle a eu une fausse couche au début du mariage.

Antécédents personnels. — Les antécédents pathologiques du malade se réduisent à peu de choses. En 1917, pendant un séjour de deux années en Orient, il fut pris de quelques accès de fièvre palustre, qui ne durèrent que quelques jours. Il est sujet aux bronchites et toussé à peu près tous les hivers.

Il y a quatre ans, le malade commença à ressentir une lassitude générale et de vagues douleurs dans la région lombaire, douleurs, dont les caractères sont difficiles à faire préciser.

Un médecin consulté ne trouva rien d'anormal, en particulier, ni aux reins, ni aux poumons ; l'examen des urines pratiqué dès cette époque, ne révéla aucune trace d'albumine.

En 1927, un nouvel examen médical montra la présence d'un gros disque d'albumine dans les urines, disque, qui a persisté jusqu'au jour de l'entrée du malade à l'hôpital. En même temps, le médecin découvrit un gros foie, une rate perceptible à la palpation, sous le rebord costal ; l'examen du sang montra 9.000.000 de globules rouges par millimètre cube. On diagnostiqua une maladie de Vaquez et le malade fut traité par un régime.

Au mois de janvier 1929, le malade eut un crachement de sang et, ces jours derniers, devant la persistance et l'aggravation de sa faiblesse, devant la venue d'une nouvelle hémoptysie peu abondante, puisqu'elle se réduisit à deux crachats de sang rouge, il se décide à entrer à l'hôpital.

L'examen nous montre un homme à l'aspect général bon ; l'apyrexie est totale. Mais on est frappé par la cyanose des lèvres et des extrémités digitales ; les conjonctives sont congestionnées ; il n'y a pas de dyspnée, ni de toux, ni d'expectoration.

La voix est légèrement enrouée, depuis longtemps, dit le malade.

L'examen cardio-vasculaire est normal. Le rythme cardiaque n'est pas altéré. A l'auscultation, on entend un éclat clangoreux du deuxième bruit au foyer aortique, mais on ne perçoit pas de souffle surajouté.

T. A. = 12/7.

L'examen du sang montre 7.800.000 globules rouges par millimètre cube et 6.450 globules blancs. L'examen pleuropulmonaire montre à l'auscultation quelques sibilances diffusées. La radioscopie et le cliché radiographique sont négatifs. A l'appareil uro-génital, on constate dans les urines un gros disque d'albumine. Il n'y a pas de sucre.

Enfin, à l'appareil digestif, le foie n'est pas perçu ; par contre, la rate, facilement percevable, dépasse de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes.

Il n'y a rien d'anormal au système nerveux. En somme, il s'agit d'un malade, qui est entré à l'hôpital pour lassitude générale et pour hémoptysies légères. L'examen a montré une cyanose marquée des lèvres et des extrémités digitales, une grosse rate dépassant de trois doigts le rebord costal, un gros disque d'albumine dans les urines et un taux de 7.800.000 globules rouges par millimètre cube de sang.

Il s'agit donc d'une maladie de Vaquez, et M. le Professeur SAVY propose chez ce malade un traitement par le chlorhydrate de phénylhydrazine.

L'examen du sang, fait le 11 juin, a donné :

Globules rouges : 7.800.000

Globules blancs : 6.450

A partir du 12 juin, le malade reçoit, par jour, 0 gr. 15 de chlorhydrate de phénylhydrazine pendant six jours.

Le nombre des globules rouges reste stationnaire :

Globules rouges : 7.800.000

Globules blancs : 6.450

Le 20 juin, la dose est augmentée de 5 centigrammes. Il prend donc 0 gr. 20 et, cela, pendant trois jours. Brusque-

ment, le 26 juin, le nombre des globules blancs s'élève à 15.300.

Le lendemain, le nombre des globules rouges est tombé à 6.750.000 et la descente s'effectue jusqu'au 12 juillet, époque à laquelle le nombre des globules rouges est de 3.000.000, pour 7.000 globules blancs.

Le malade ne prend plus du médicament. Il est très amélioré. La cyanose a complètement disparu. Il se sent plus fort. La rate a fortement diminué et est à peine accrochable. Par contre, il présente un léger subictère des conjonctives et des sueurs abondantes. Il repart le 27 juillet, avec promesse de revenir dans deux mois.

Le 13 septembre 1929, il fait un deuxième séjour dans le service, toujours pour quelques filets de sang dans ses crachats et parce que sa grande lassitude l'a repris.

A l'examen, on retrouve la cyanose de la première fois, surtout marquée aux lèvres et aux mains. La rate est sentie sous les fausses côtes ; mais elle est moins grosse.

Le reste de l'examen est négatif et montre toujours un disque d'albumine dans les urines.

L'examen du sang montre :

Globules rouges : 8.000.000

Globules blancs : 12.000.

On recommença le traitement par la phénylhydrazine et aux mêmes doses que la première fois : 0 gr. 15 pendant six jours et 0 gr. 20 pendant trois jours.

Des examens répétés de sang montrent :

Le 27 septembre 1929 : 6.300.000 globules rouges.

Le 4 octobre 1929 : 5.330.000 globules rouges.

Le 14 octobre 1929 : 2.300.000 globules rouges.

A ce moment, l'amélioration est considérable. La rate a fondu littéralement. La cyanose a disparu ; le malade a repris toutes ses forces et il nous quitte le 30 octobre 1929 pour reprendre son travail.

OBSERVATION II

(*M. le Professeur Vaquez*)

Fum... G.,, entre le 12 juillet à l'hôpital, avec tous les signes d'une maladie de Vaquez.

A l'entrée, l'examen du sang donne :

Globules rouges : 9.630.000.

Globules blancs : 15.400.

Hémoglobine : 80 %.

On lui donne d'abord 0 gr. 10 de chlorhydrate de phénylhydrazine en cachets pendant trois jours ; puis 0 gr. 15 pendant trois jours ; aucune modification sanguine. Il prend ensuite 0 gr. 20 pendant neuf jours ; le nombre des globules rouges est encore de 9.120.000. On augmente la dose à 0 gr. 25 ; au bout de cinq jours, on trouve une légère diminution des globules rouges : 8.100.000 ; cinq jours plus tard, brusque augmentation des leucocytes, qui montent à 32.000, en même temps que le nombre des hématies tombe à 6.940.000. On suspend alors le traitement durant huit jours, pendant lesquels le chiffre des globules tombe encore jusqu'à 5.160.000, le nombre des leucocytes se maintient à 21.500. Les jours suivants, on reprend l'administration du médicament, à raison de 0 gr. 20 un jour sur deux ; dix jours après, c'est-à-dire cinquante jours après le début du traitement, le malade quitte l'hôpital avec 4.860.000 globules rouges et 14.100 leucocytes. La coloration de ses téguments et de ses muqueuses est redevenue normale ; il se sent mieux qu'il n'a jamais été depuis plusieurs années.

Il ne suit aucun traitement pendant un an, et revient en juillet 1928. Le nombre de ses globules rouges est remonté à 8.060.000 avec 12.400 leucocytes. On recommence prudemment le traitement par 0 gr. 10, puis 0 gr. 15, puis 0 gr. 20

de chlorhydrate de phénylhydrazine ; après quoi, on trouve encore 6.320.000 globules rouges avec 11.500 leucocytes. La dose est alors portée 0 gr. 25 ; onze jours après, brusque ascension des leucocytes à 28.700, avec chute des hématies à 5.380.000. Le traitement est encore poursuivi pendant huit jours et, finalement, globules rouges et globules blancs sont retombés à 4.300.000 et 16.200. Huit jours plus tard, les mêmes chiffres sont retrouvés et le malade quitte l'hôpital le 14 septembre 1928. Mais il cesse tout traitement et le chiffre de ses globules rouges remonte peu à peu à 8 millions (mars 1929).

OBSERVATION III

(M. le Professeur Vaquez)

Mme Ch... entre le 28 avril 1928 à l'Hôpital, atteinte d'une maladie de Vaquez typique. A ce moment, l'examen de sang montre :

Globules rouges : 7.620.000

Globules blancs : 15.000.

Hémoglobine : 90 %.

On essaie d'abord des doses de 0 gr. 10, puis 0 gr. 15 de de phéylhydrazine, qui restent sans action. La malade prend alors 0 gr. 20, d'abord tous les jours, puis un jour sur deux ; le nombre de ses leucocytes monte à 18.200, tandis que celui de ses globules rouges tombe à 4.960.000. On cesse alors l'administration du médicament ; cependant, le chiffre des hématies s'abaisse encore à 4.120.000, puis à 3.930.000 le 30 juin 1928.

Depuis dix mois, grâce à une dose de 0 gr. 20 de phénylhydrazine prise, irrégulièrement d'ailleurs, une ou deux

fois par semaine, le nombre des hématies s'est maintenu entre 4.000.000 et 4.500.000 et le faciès est redevenu normal.

OBSERVATION IV

(*M. le Professeur Vaquez*)

Mme de F..., entre le 27 mars 1929 à l'hôpital pour maladie de Vaquez.

L'examen du sang montre :

Globules rouges : 6.400.000

Globules blancs : 6.800

Hémoglobine : 80 %

On commence le traitement par 0 gr. 10 de chlorydrate de phénylhydrazine. Aucun résultat. La dose est alors portée à 0 gr. 15 ; quatorze jours après, on ne retrouve plus que 4.740.000 hématies avec 9,600 leucocytes. On augmente la dose à 0 gr. 20 ; cinq jours plus tard, la malade est subictérique, et le nombre de ses globules rouges est tombé à 3.960.000, tandis que celui des globules blancs montait à 15.300. On cesse alors tout traitement et cependant, sept jours après, le nombre des hématies est tombé à 3.220.000 avec 13.000 leucocytes. La chute des globules est d'ailleurs terminée et, quelques jours plus tard, le chiffre trouvé est de 3.430.000, avec 13.000 leucocytes. La malade s'en va considérablement améliorée.

OBSERVATION V

(*M. W. Mackay*)

M. J... Ch., 42 ans, ingénieur, entre une première fois en observation à l'hôpital, se plaignant de vertiges, de cépha-

lées et de faiblesse dans les jambes, qui l'empêche de travailler ; les oreilles, la langue sont cyanosées et l'haleine a une odeur particulière. La tension systolique est de 152 m/m de Hg ; le cœur n'est pas augmenté de volume ; la rate ne peut être accrochée sous le rebord costal, mais elle est facilement percutable.

Rien à signaler dans les antécédents personnels et héréditaires du malade. Le Wassermann est négatif. Trois mois et demi après, la rate était palpable sous les fausses côtes. En août 1925, la face, les oreilles, le nez, les lèvres avaient une coloration enluminée et, vers le mois de décembre de la même année, la rate descendait à un travers de doigt et demi du rebord costal. A son entrée, en 1922, le nombre des globules rouges était de 9.500.000. Depuis, jusqu'à sa réadmission à l'hôpital, en avril 1927, leur nombre varie entre 7 et 9 millions. Pendant ces cinq ans, il avait pris par la bouche du benzol plus ou moins irrégulièrement.

Le 26 avril 1927, il fut réadmis à l'hôpital, car il était incapable de travailler. La rate atteignait en bas l'ombilic et le nombre des hématies était de 9.000.000.

On donne 0 gr. 10 de chlorhydrate de phénylhydrazine, deux fois par jour et trois fois par semaine.

En quatre semaines, les hématies tombèrent à 5 millions et le malade fut renvoyé de l'hôpital en excellent état.

Le médicament fut prescrit de temps à autre, suivant les indications que donnait le sang, à des doses de 10 à 20 cgr.

En mai 1928, le nombre des hématies était de 6 millions et demi. Comme le malade ne se sentait pas bien, il fut réadmis en observation, le 25 mai 1928. Il fût traité avec une provision nouvelle de phénylhydrazine. Le tableau ci-dessous montre les doses données et les résultats obtenus, après son admission, le 25 mai 1928.

TABLE

Nombre de jours après l'admission	Nombre de millions d'hématies	Nombre de leucocytes
3	6,6	17.000
6 (a)	6,4	16.600
8	6,9	19.600
9 (b)	—	—
11	5,7	22.400
13 (c)	5,4	28.400
15	5,0	26.700
17	4,4	26.600
18 (d)	4,4	41.000
19	4,1	29.800
21	3,5	22.600
22 (e)	—	—
23	3,2	22.400
25	3,7	20.200
28	3,3	17.400
32	4,2	20.200
39	4,0	19.400
46	4,8	25.000
60	5,2	16.800
90 (f)	9,7	13.000
98	6,1	20.000
102	6,7	24.600
109	6,6	21.000
116 (g)	4,4	21.800
130	4,6	22.600
152	5,8	10.400

a) Chlorhydrate de phénylhydrazine : 0 gr. 05 donné trois fois par jour.

b) Chlorhydrate de phénylhydrazine : 0 gr. 10 donné deux fois par jour.

c) Chlorydrate de phénylhydrazine : 0 gr. 15 donné deux fois par jour.

d) Arrêt du traitement.

e) Renvoi de l'hôpital.

f) Examen de sang.

OBSERVATION VI

(M. W. Macklay)

M. W. Pr..., âgé de 74 ans, artiste, est admis à l'hôpital, après une hématurie survenue quatorze jours auparavant. Dans d'autres occasions, il avait vomi du sang et un an auparavant, il avait eu une hématurie. L'examen cystoscopique, fait alors, ne révéla aucune cause de saignement, si ce n'est une congestion du plexus veineux prostatique.

Six mois auparavant, il avait eu une phlébite double des jambes. Pendant les quinze ou vingt dernières années, il avait été sujet à des indigestions. La face et les lèvres sont très colorées, mais il n'y a aucune cyanose. La rate descend de trois travers de doigt sous les fausses côtes. L'aire cardiaque est normale. Le B. W. est négatif. La table II indique ci-dessous les doses de chlorydrate de phénylhydrazine données et les résultats obtenus :

TABLE II

Nombre de jours après l'admission	Nombre de millions d'hématies	Nombre de leucocytes
4	7,6	9.800
5 (a)	—	—
7	8,0	10.600
9	7,1	11.800
11 (b)	8,3	9.900

13	7,7	9.600
15	7,3	10.600
17	7,7	11.600
20	6,2	14.000
21 (c)	—	—
22	5,4	13.600
24 (d)	4,3	16.400
26	3,0	16.200
29	2,7	16.400
31	2,7	13.000
35	2,8	7.000
42	3,6	6.800
49	4,1	6.000
55 (e)	—	—
124	5,7	—

a) 0 gr. 05 de phénylhydrazine : donné 3 fois par jour.

b) 0 gr. 10 de phénylhydrazine : donné 2 fois par jour.

c) 0 gr. 15 de phénylhydrazine : donné 2 fois par jour.

d) Arrêt du traitement.

e) Renvoi de l'hôpital.

Conclusions

1° Grâce à son pouvoir hémolytique puissant, le chlorhydrate de phénylhydrazine représente à l'heure actuelle un bon médicament de l'érythémie.

2° La radiothérapie donne incontestablement de très bons résultats dans la plupart des cas ; mais c'est un traitement très long demandant un appareillage important à cause des fortes doses nécessaires pour l'irradiation efficace des épiphyses osseuses. De plus, elle est onéreuse. Pratiquement, c'est un traitement à peu près impossible à installer en dehors des services hospitaliers et, d'autre part, il y a d'assez nombreux exemples de formes radio-résistantes.

En opposition, la phénylhydrazine ne demande aucun outillage et se donnera très facilement dans la pratique médicale courante. D'autre part, elle est d'un prix modeste.

3° L'étude expérimentale et clinique du chlorhydrate de phénylhydrazine montre qu'il s'agit d'un agent hémolytique puissant, faisant rapidement tomber le chiffre des globules rouges, mais toxique pour le foie, il doit être manié avec prudence chez les hépatiques.

4° Le médicament n'agit que sur les hématies ; les globules blancs subissent à peine une légère augmentation au moment où se fait sentir l'action du médicament, mais il retombent rapidement à leur niveau antérieur.

5° L'élimination urinaire du médicament étant très lente, il faut cesser son administration avant d'avoir atteint l'action hémolytique désirée.

6° Il n'y a aucune accoutumance à la drogue ; même après plusieurs années de traitement, la même dose produit exactement le même effet hémolytique chez le même sujet.

7° Le chlorhydrate de phénylhydrazine donne des résultats très satisfaisants; mais on n'obtient qu'un état de guérison. La médication sera donc prolongée indéfiniment à l'aide de cures intermittentes.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, SAVY.
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 7 Novembre 1930

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

- ALLEN et GRIFFEN. — Experiments with phénylhydrazine studies on the blood, renal and hepatic functions and erythropoiesis. *Annals of intern. Medecine*, mars 1928, n° 1, p. 655.
- ALTNOW et CAREY. — A case of polycythemia vera treated with phénylhydrazine hydrochloride, with special reference to changes in blood morphology. *Journal of laboratory and clinical medicine*, mars 1927, p. 597.
- BRYAN. — Malignant hypertension polycythemia vera. *Physician Mayo Clinic.*, 1927, n° 28, p. 58.
- BODANSKY. — The action of hydrazine and some of its derivatives in producing liver injury as measured by the effect on loevulose tolerance. *The Journ. of Biological Chemistry*, Janvier 1924, p. 799.
- BROWN et GRIFFIN. — Treatment of Polycythemia vera with phénylhydrazine hydrochloride. *Arch. of internal Medicine*. Septembre 1926, n° 38, p. 321.
- CABOT. — Use of phenylhydrazine in a case of polycythemia complicated by diabete. *Med. clinics of North America*, Janvier 1928, n° 11, p. 863.
- DENVERS. — Ueber Pyrodin, *Deutsche med. Woch.*, 1889, n° 15, p. 964.
- EPPINGER et KLOSS. — Zur therapie der polycythämia. *Therapeutisch Monatsch.*, 1918, n° 32, p. 322.

- FRANKEL. — Ueber das Verhalten des Stoffwechsels bei Pyridinvergiftung. *Zeitschr f. Klin Medic*, 1890, supplément 17, p. 239.
- GRIFFIN et MILTON CONNER. — The untoward effects of treatment by phenylhydrazine hydrochloride. *The Jour. of Amer. Méd. Assoc.*, 4 mai 1929, n° 18, p. 1505.
- HOPPE, SEYLER et GEORG. — Ueber die Wirkung des phenylhydrazine auf den Organismus. *Zeitschr f. Physiologische Chemie*, 1884, n° 9, p. 34.
- HUFFMAN. — Metabolic studies in treatment of polycythemia vera with phenylhydrazine. *Arch. of intern Medics*, mai 1927, n° 36, p. 656.
- KÜCKMAN. — Ueber das Verhalten des Stoffwechsels und der weissen Blutelemente bei Blutdissolution. *Deutsche Arch. f. Klin*, 1897, n° 58, p. 339.
- LEOPOLD. — Treatment of polycythemia vera with phenylhydrazine. *Medical clinics of North America*, juillet 1926, n° 10, p. 229.
- LEVI. — Ueber die Ursache der Lebercirrhose bei polycythemie. *Zeitsch f. Klin medic*, 1924, p. 77.
- LONG. — Effect of phenylhydrazine derivatives in the treatment of polycythemia. *The Jour. of Clinical Investigations*, 1925-1926, n° 19, p. 741.
- MACKEY. — Polycythemia vera treated with phenylhydrazine hydrochloride. *The Lancet*, 13 avril 1929, p. 763.
- OWEN. — A case of polycythemia vera with special reference to the familial features and treatment with phenylhydrazine. *Bull. of John Hopkins Hospital*, 1^{er} août 1924, n° 35, p. 258.
- OWEN. — The Treatment of erythremia with phenylhydrazine. *The Journal of Amer. Assoc.*, 26 décembre 1925, n° 26, p. 58.

- ROSENTHAL. — Clinical and hematologic studies on bantist's disease. *Journal of Americ. Medic. Assoc.*, 20 juin 1925, n° 25, p. 1887.
- RYLE. — Five cases of erythremia, with a note on treatment with phenylhydrazine hydrochloride. *Guy's Hospital Bulletin*, 1926, n° 26, p. 21.
- STEADY. — Polycythemia vera report of a case. *The Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 21 août 1928, n° 16, p. 287.
- STRASBURGER. — Zur Behandlung der Polycythämie, *Therapeutisch Monatsch.*, 1921, n° 35, p. 777.
- TALLQVIST. — Ueber experimental Blutgriff, anämien, *Hirschwald*, Berlin, 1900, p. 205.
- TASCHENBERG. — Ueber der Behandlung der Polyzithämie. *Therapeutisch Monatsch.*, 1918, n° 32, p. 322.
- UNDERHILL et KLEINER. — The influence of hydrazine upon intermediary metabolism in the day. *The Journal of Biological Chemistry*, 1908, n° 4, p. 165.
- VAQUEZ et MOUQUIN. — Traitement de l'érythrémie par le chlorhydrate de phénylhydrazine. *Bulletin de l'Académie de médecine* du 7 mai 1929, p. 583.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — La maladie de Vaquez....	11
HISTORIQUE	13
SYMPTOMATOLOGIE	14
EVOLUTION	21
COMPLICATIONS	21
FORMES CLINIQUES	22
DIAGNOSTIC	24
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	26
ETIOLOGIE	29
CHAPITRE II. — Aperçu général des divers traite- ments et leurs critiques	33
CHAPITRE III. — Le chlorhydrate de phénylhy- drazine	41
CHAPITRE IV. — Observations	55
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	69

